

(C) WPI/Derwent

AN - 1982-82123E [39]

CPY - POKK

DC - D21 E16

FS - CPI

IC - A61K7/00

MC - D08-B09 E10-D03A

M3 - [01] J0 J014 J2 J273 J290 J3 J373 J9 M210 M211 M212 M213 M214 M215  
M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M262 M272 M282  
M311 M312 M313 M321 M332 M343 M349 M381 M393 M416 M620 M781 M903 P943

Q254 R021

PA - (POKK ) POLA KASEI KOGYO KK

PN - JP57134410 A 19820819 DW198239 005pp

PR - JP19810020473 19810214

XIC - A61K-007/00

AB - J57134410 Cosmetics are claimed contg. N,S-diacylglutathione-dieste  
of formula R1NHCH(COOR2)-CH2CH2 CONHCH(CH2-SR1)-CONHCH2 COOR2 (I) (R1  
is acyl pref. of 8-22C; R2 is alcohol residue pref. of 1-22C).

Glutathione is present in human body and shows the suppressing effect  
on the formation of melanine pigments and the decolourising effect on  
melanine pigments. But glutathione is unstable to heat, light, air,  
etc., and loses its activity with lapse of time and has unpleasant  
odour. (I) however is stable, soluble in oily cosmetic base and shows  
excellent suppressing effect on melanine pigments similar to  
glutathione.

- Examples of (I) are N,S,-dioctanoyl glutathione-distearyl,  
N,S-di-2-ethylhexanoyl glutathione-dicetyl, N,S-dioleoyl-  
glutathione-dicetyl, N,S-dioleoyl glutathione-dioleyl, etc.

IW - COSMETIC CONTAIN N DI ACYL GLUTATHIONE DI ESTER SUPPRESS EFFECT  
FORMATION MELANIN PIGMENT

IKW - COSMETIC CONTAIN N DI ACYL GLUTATHIONE DI ESTER SUPPRESS EFFECT  
FORMATION MELANIN PIGMENT

NC - 001

OPD - 1981-02-14

ORD - 1982-08-19

PAW - (POKK ) POLA KASEI KOGYO KK

TI - Cosmetics contg. N,S-di:acyl-glutathione di:ester - has suppressing  
effect on formation of melanin pigments

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑮ 特許出願公開  
 ⑰ 公開特許公報 (A) 昭57-134410

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
 A 61 K 7/00

識別記号 庁内整理番号  
 7432-4C

⑯ 公開 昭和57年(1982)8月19日  
 発明の数 1  
 審査請求 未請求  
 (全 5 頁)

④化粧料

⑦特 願 昭56-20473  
 ⑦出 願 昭56(1981)2月14日  
 ⑦発明者 鈴木利光  
 横浜市神奈川区高島台27番地の  
 1 ポーラ化成工業株式会社横浜  
 研究所内  
 ⑦発明者 中野博行  
 横浜市神奈川区高島台27番地の  
 1 ポーラ化成工業株式会社横浜  
 研究所内  
 ⑦発明者 長島秀三

横浜市神奈川区高島台27番地の  
 1 ポーラ化成工業株式会社横浜  
 研究所内  
 ⑦発明者 宇都木康二  
 横浜市神奈川区高島台27番地の  
 1 ポーラ化成工業株式会社横浜  
 研究所内  
 ⑦発明者 芝本武司  
 横浜市神奈川区高島台27番地の  
 1 ポーラ化成工業株式会社横浜  
 研究所内  
 ⑦出願人 ポーラ化成工業株式会社  
 静岡市弥生町648番地

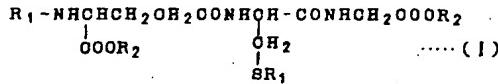
明細書

1. 発明の名称

化粧料

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



(式中 R<sub>1</sub> はアシル基、 R<sub>2</sub> はアルコール残基を表わす。)

にて示される N,N - ジアシルグルタチオニエステルを配合することを特徴とする化粧料。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規 N,N - ジアシルグルタチオニエステルを配合してなる化粧料に関するものである。

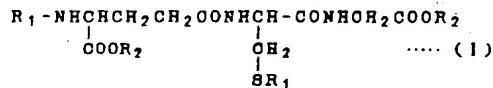
グルタチオンが生体内に本来存在し、メラニン色素形成の阻害作用やメラニン色素脱色作用等を有することは從来より知られている。このグルタチオンは物質としてみた場合、熱・光・空気等に対し不安定な性質を有し、経時で活性を失ない。

漂白効果の減殺と甚しい異臭のため、化粧料への応用は至難であつた。グルタチオンのこのような点を解決する目的で、これまで各種の誘導体化が試みられている。その中では特公昭49-35417号にみられる N,N - ジアシルグルタチオニエが最も有効なものと云えるが、同物質については、化粧料に実際適用すべき pH のアルカリ領域において必ずしも安定でないことが本発明者の実験結果により明らかとなつた。又、同物質を含む各種グルタチオニエ誘導体はいずれも油性基剤への溶解性が充分なものとは云い難く、化粧クリームや化粧乳液等の油性化粧料に効果的に配合するにも多くの問題があつた。

本発明者は、上記の如き従来のグルタチオニエ誘導体の持つ欠点を解決すると共に、グルタチオニエ由来したメラニン色素形成阻害効果のある新規グルタチオニエ誘導体を得るべく鋭意研究した結果、ついに望むべき誘導体を合成し、本発明を見出すに至つた。

すなわち、本発明は

## 一般式



(式中  $R_1$  はアシル基、  $R_2$  はアルコール残基を表わす。)

にて示される  $N,N$ -ジアシルグルタチオンジエステルを配合することを特徴とする化粧料に関するものである。

本発明に使用される上記  $N,N$ -ジアシルグルタチオンジエステルは化粧料基剤中に低温で溶解し、安定に保たれ、優れた經皮吸収を示す。しかも、化粧料に配合して皮膚へ塗布した場合、生体内にて速やかに脱アシル化され、皮膚に好ましい酵素の活性化、メラニン色素形成の阻害作用及びメラニン色素脱色作用等を与える。

一般に皮膚に対して日光から紫外線が照射されると、皮膚内のチロシナーゼ活性作用により、メラニンが著しく生成して皮膚が黒化する傾向がある。このような日焼けによる皮膚の黒化を防止す

ソバカスの防止等の効果が著しく向上された化粧料が提供される。

本発明に適用される  $N,N$ -ジアシルグルタチオンジエステルの具体例としては、  $N,N$ -ジオクタノイルグルタチオンジステアリル、  $N,N$ -ジオクタノイルグルタチオンジイソセチル、  $N,N$ -ジオクタノイルグルタチオンジオレイル、  $N,N$ -ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオンジセチル、  $N,N$ -ジ-2-エチルヘキシル、  $N,N$ -ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオンジオレイル、  $N,N$ -ジオレオイルグルタチオンジセチル、  $N,N$ -ジオレオイルグルタチオンジイソステアリル、  $N,N$ -ジオレオイルグルタチオンジオレイルなどの一般式(1)中の  $R_1$  で示されたアシル基が炭素数 8~22、  $R_2$  で示されたアルコール残基の炭素数が 1~22 のものが好適に挙げられ、これらは各種化粧料剤型に応じて適宜選択されるものである。

次に  $N,N$ -ジアシルグルタチオンジエステルの合成例を示す。

る物質としては、これまで使用の上述したグルタチオン類の他に、かねてよりアスコルビン酸類、過酸化水素、コロイド硫黄等や各種天然物が知られているが、アスコルビン酸類は湿性化粧料の如き水分を多く含む系においては酸化されやすく不安定であり、変色・変臭の原因となりがちである。過酸化水素については過酸化物と云う特性上、保存面・安定性面から充分なものとは云い難い。コロイド硫黄は著しい異臭を放つため化粧料へ使用することは避けられている。また、天然物については効果の確認されたものは殆んどなく、しかも前記の各物質と同様に皮膚に対する効果は充分に満足すべきものではない。

本発明の目的の一つは、グルタチオン誘導体の安定化と油性基剤への溶解性の向上の他に、化粧料基剤に新規  $N,N$ -ジアシルグルタチオンジエステルを配合することにより、従来公知の上記物質では得られない極めて優れた特性と効果を有する新規化粧料を提供することにある。すなわち、チロシナーゼ活性阻害に基づく皮膚の色黒ヤシミ、

#### 合成例 1 $N,N$ -ジパルミトイルグルタチオンジセチル

グルタチオン 9.2 g、  $N,N'$ -ジメチルホルムアミド 200 ml を混合し、これにトリエチルアミン 13 g を加え冷却下、攪拌しつつパルミチン酸クロライド 19 g を滴下する。その後冷却下 1 時間、室温 1 時間攪拌し反応を終結する。反応混合物より溶媒を留去し、水を加え稀塩酸により酸性とする。分離固型物を戻取水洗乾燥し、エタノール、テトラヒドロフランにて再結晶し、  $N,N$ -ジパルミトイルグルタチオン 13.7 g を得る。

この  $N,N$ -ジパルミトイルグルタチオン 13.7 g をキシレン 200 ml に混合し、少量のパラトルエンスルホン酸とセチルアルコール 50 ml を加えて還流し、溶媒を留去後、ロ過し、ロ過物をクロロホルム洗浄後乾燥すると、  $N,N$ -ジパルミトイルグルタチオンジセチル 13.0 g が得られる。この物質は赤外吸収、核磁気共鳴スペクトルにより確認した。

#### 合成例 2 $N,N$ -ジネオデカノイルグルタチオ

## ジ-2 - エチルヘキシル

グルタチオン 9.2 g を 1.2-N カセイソーダ水溶液 50 mL に溶解しテトラヒドロフラン 200 mL を加え、これにネオデカン酸クロライド 13 g と 1.2N カセイソーダ水溶液 50 mL を交互に 0~10°C で攪拌しつつ加えるこの時 pH を 7~9.5 の範囲に加減する。<sup>14</sup> 後冷却下 8 時間攪拌後一夜放置して反応を終結する。

反応混合物より溶媒を留去し、水を加え稀塩酸により酸性とする。固型物を溶媒抽出し、アルカリ、水で洗い溶媒を留去すると N,N-ジネオデカノイルグルタチオン 14.7 g を得るとの N,N-ジネオデカノイルグルタチオン 14.7 g をキシレン 200 ml と 2-エチルヘキサン 50 ml に溶解し、少量のパラトルエンスルホン酸を加え、煮沸し、溶媒を留去する。これをケイ酸カラムクロマトグラフィーにかけ N,N-ジネオデカノイルグルタチオニジ-2-エチルヘキシル & 1 g を得る。この物質は赤外吸収、核磁気共鳴スペクトルにより確認した。

卷之三

| 試<br>料<br>物<br>質 | エマルジョン<br>① pH            | 100°C3時間生存率(%)    | 40°C1ヶ月生存率(%)     |
|------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| 本<br>品           | N,N-ジ-2-エチルヘ<br>キサンイルグルタチ | 5.2               | 9.8               |
| 第<br>6           | オニジ-2-エチルヘキサン             | 7.0               | 9.4               |
| 明<br>徳           | デルタオノ                     | 4.0<br>6.8<br>7.4 | 1.4<br>6<br>2     |
| 株<br>式<br>会<br>社 | N,N-ジ-2-エチルヘキ<br>サンイルグルタチ | 4.0<br>6.7<br>7.4 | 9.3<br>8.2<br>6.1 |

本発明に適用される新規グルタチオン誘導体のエマルジョン中での安定性を明らかにするため、従来からのグルタチオンとグルタチオン誘導体との比較において実施した安定性の測定結果を下記第一表に示す。第一表の測定結果は各試料物質の100°C 3時間と40°C 1ヶ月間放置後における残存率であり、測定機器には高速液体クロマトグラフィーを用いて行なつた。エマルジョンのpHはM/5リン酸バッファー(pH 5, 7.9に設定)を一定量加えた為、試料のカルボキシル基により差が出ている。試料は、新規誘導体としてN,S-ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシルと、グルタチオンと、従来のグルタチオン誘導体としてN,S-ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオンである。

第一表より、本発明の新グルタチオン誘導体が従来のグルタチオンやグルタチオン誘導体に比べて安定であることは明らかである。特に、後者の N,S-ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオンに対して、中性からアルカリ性の領域で残存率が高く安定性がよいことは、多くの化粧料のpHが中性領域に設定されている事実からすれば、かなり実用的に本発明物質を用いることができる。又、アルカリ性化粧水のときpHが高アルカリの場合でも本物質が有利に使用できることが実証された。

次に新規誘導体 N,B-ジアシルグルタチオンジエステルの油剤に対する溶解性を調べた結果を第二表に示す。比較例としては上記と同じく N,B-ジアシルグルタチオンを以つて行なつた。試料濃度は 1% である。

| 試験         | 本発明<br>比較例                       | 溶解性                              |                                  |                                  |                                  |                                  |
|------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|            |                                  | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル |
| 本発明<br>比較例 | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                |
| 本発明<br>比較例 | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | ×                                | ○                                | ×                                | ○                                | ○                                |
| 本発明<br>比較例 | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                |
| 本発明<br>比較例 | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                |
| 本発明<br>比較例 | N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオンジ-2-エチルヘキシル | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                | ○                                |
| 濃度<br>(%)  | 100<br>150                       | 100<br>150                       | 100<br>150                       | 100<br>150                       | 100<br>150                       | 100<br>150                       |
| 初期<br>濃度   | オリーブ<br>油                        | オリーブ<br>油                        | 液体ベニン                            | 液体ベニン                            | 液体ベニン                            | 液体ベニン                            |

○: 溶解  
×: 不溶

ても、またその他の還元性物質と共に用いてもよい。ただ本物質そのものは油溶性であり、これまで提供されているテロシナーゼ阻害物質よりも油剤その他の有機溶剤に対する溶解性は頗るよいため、これら従来物質よりも有利に使用される。すなわち、本発明において重要な点の一つは、溶解性の向上と実際の系での安定性に留意して、グルタチオンに由来する効果を充分に発揮させるために、上記の如くグルタチオンの誘導体化を図つたことによる。

N,N'-ジアシルグルタチオンジエステルの一つであるN,N'-ジステアロイルグルタチオングリセチルのテロシナーゼ阻害作用について、ハーディング-パッセイ(Harding-Passay)マウスマルノーマから抽出した酵素テロシナーゼを使用し、その酵素活性をドーパークロームの475 nm の吸光度を測定するフォトメトリー法で行なつた。試験物質である上記グルタチオン誘導体 $5 \times 10^{-8}$  molとモルモット肝ホモジネートとをインキュベーションした反応液を肝ホモジネートを対照にとつて

第二表より理解される如く、本発明に係る新規誘導体は従来のN,N'-ジアシルグルタチオン類より明らかに低い温度でオイルに溶け、溶解性の良いことが判明した。これにより、本発明物質を化粧料基剤に配合する場合、分解を促進するような高温にする必要もなく簡便に製造できる。又、N,N'-ジスチオカルボノイルグルタチオングリセチルは室温でイソセタノールにも溶解し、いたつて容易に配合できるという利点が見出された。

本発明化粧料に配合されるN,N'-ジアシルグルタチオングリセチルの配合量は化粧料成分全重量中0.01~5重量%、好適には0.1~1重量%である。0.01重量%以下では皮膚に対し本発明化粧料を塗布しても経皮吸収量が皮膚の黒化を防止する至適量とならず、また5重量%以上の場合は過度のテロシナーゼ活性阻害による不自然な脱色効果を皮膚に与えやすることから、これらの範囲は避けるべきである。

上記本発明に係る新規誘導体を化粧料基剤に配合する場合には、これらを単独であるいは併用し

テロシナーゼ・ドーパ系で反応させるとこのグルタチオン誘導体をインキュベーションした反応液は4~5分の誘導期を示したのに対し、肝ホモジネートのみでは2分間の誘導期を示すだけだつた。

更に誘導期終了後の反応初速度阻害を調べたところ、新グルタチオン誘導体をインキュベーションした反応液は肝ホモジネートのみの15%の阻害を示した。なお新グルタチオン誘導体のみでは誘導期や反応初速度になんら影響を与えない。

これにより本発明グルタチオン誘導体は生体内でグルタチオンに分解しテロシナーゼ活性を阻害し、ドーパークロームの生成を低下させる事が実証された。

以上詳述した如く、本発明は生体活性に優れたN,N'-ジアシルグルタチオングリセチル<sup>を</sup>効果的に配合した化粧料に関するものであり、従来知られているグルタチオン、各種アスコルビン酸類、過酸化水素、コロイド硫酸等の皮膚の黒化を防止する物質特にテロシナーゼ活性阻害およびメラニン色素脱色作用の点において同様の作用を有するグ

ルタチオンを配合した化粧料に比らべ、日光からの紫外線照射によつて生じる皮膚の黒化をはるかに防ぐことができ、皮膚の色黒やシミ、ソバカスの防止、美肌効果等の効果が優れていますと共に何らの弊害もなく安全に用いることができるものである。

本発明の化粧料と上記公知のテロシナーゼ活性阻害物質を配合した化粧料を用いて皮膚に対する色黒、シミ、ソバカスの防止の使用テストを行なつたが、こゝにおいても本発明の化粧料の効果が格段に優れていることが実証された。

次に本発明化粧料の実施例を示す。配合割合は重量部である。

#### 実施例1 化粧オイル

|  |      |
|--|------|
| スクワラン                                  | 49.5 |
| ヒマシ油                                   | 49.5 |
| N,N-ジ-2-エチルヘキサノイルグルタチオン<br>ジ-2-エチルヘキシル | 1.0  |
| ブチルヒドロキシトルエン                           | 適量   |
| 香 料                                    | 適量   |

#### 実施例2 化粧パック

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| PVA                          | 2.0.0 |
| エタノール                        | 2.0.5 |
| N,N-ジパルミトイグルタチオンジイン<br>ステアリル | 0.5   |
| グリセリン                        | 5.0   |
| 香 料                          | 適量    |
| 水                            | 54.0  |

#### 実施例3 化粧クリーム

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 密 口 ウ                 | 4.0   |
| セタノール                 | 5.0   |
| ステアリン酸                | 5.0   |
| ラノリン                  | 3.0   |
| ブリスタン                 | 2.5.0 |
| ポリオキシエチレンステアレート       | 3.5   |
| グリセリルモノステアレート         | 1.5   |
| N,N-ジミリストイグルタチオンジオクチル | 2.0   |
| プロピレングリコール            | 1.0.0 |
| 水                     | 41.0  |
| 香料・防腐剤                | 適量    |